

مصرف بیش از حد دارو در ژاپن

بفروش می‌رسد؟ در صورتیکه چنین شرایطی در هیچ کشور دیگر دنیا ایجاد نشده است؟ پاسخ این است که نقایص گوناگونی در فرآیند تأیید داروهای مصرفی در ژاپن و سیستم نسخه‌نویسی آن وجود دارد.

در نگاه اول سیستم بررسی کلینیکی ژاپن شبیه سیستم سایر کشورها بنظر می‌رسد. اصولاً داروها باید از سه مرحله آزمایش‌های کلینیکی مانند آنچه در ایالات متحده آمریکا صورت می‌پذیرد، عبور نمایند. مرحله اول کنترل بی‌خطری دارو در انسان است، مرحله دوم ارزیابی شاخص درمانی دارو همراه با میزان پاسخ و شدت عوارض جانبی در بیمارانی است

ژاپنی‌ها بالاترین مصرف داروهای با نسخه دنیا را دارا می‌باشند. از میان داروهای پرفروش، عوامل ضدسرطان خاص ژاپن هستند که کارآیی آنها سؤال برانگیز است، با این وجود فروشی معادل صدها میلیون دلار در سال دارند که بسیار بالاتر از میزان فروش داروهای ضدسرطان در سایر کشورهای پیشرفته است. علاوه بر این مقدار زیادی از داروهایی که فقط در ژاپن بفروش می‌رسند دارای اثرات جانبی جدی هستند. توجه این ادعا در جدول شماره ۳-۱ نشان داده شده است.

عامل چنین موقعیت نگران‌کننده‌ای چیست و چگونه میلیونها دلار دارو در ژاپن

که این دارو برای آنها کاربرد درمانی دارد. مرحله سوم تعیین این موضوع است که آیا درمان جدید نسبت به درمانهای موجود برتری دارد یا نه؟ در مورد داروهای ضدسرطان

نکته عجیب اینکه وقتی ژاپنی‌ها برای یک سرماخوردگی ساده به پزشک مراجعه می‌نمایند، ضمن تزریق آمپول ویتامین B₁، مقادیر قابل توجهی دارو دریافت داشته و عجیب‌تر اینکه داروها در ژاپن برچسب ندارند و بیماران نمی‌دانند چه چیزی را مصرف می‌نمایند.

متعاقب تأیید دارو در مرحله دوم، می‌تواند در سراسر ژاپن بطور وسیع تجویز گردد. در نتیجه مرحله سوم آزمایشات کلینیکی بخشی از استراتژی بازاریابی شرکت‌های داروسازی محسوب می‌گردد. علاوه بر این، آنها مقررات سخت چنان آزمایشات کلینیکی را که در سایر کشورها وجود دارد مورد توجه قرار نمی‌دهند و صرفاً به ارزیابی اثری که در مرحله دوم آزمایشات اندازه‌گیری شده است (برای مثال کم شدن اندازه تومورها) توجه دارند تا به مزیت آن (ریسک در مقابل سودمندی - هزینه در مقابل سودمندی)، که در مرحله سوم آزمایشات اندازه‌گیری شده است. بنابراین داروهایی که دارای اثراتی باشند علیرغم نداشتن مزیتی آنچنانی می‌توانند به بازار ارائه شوند. از مشکلات دیگر عدم اطلاع بیماران است که تحت آزمایشات با این داروها قرار می‌گیرند. بدین نحو که توضیحاتی در مورد داروی

آزمایشی به آنها داده نمی‌شود و بدون اینکه امضای بیمار را در يك سند مشخص که حاوی توضیحات مختصری در مورد آن مطالعه خاص باشد، دریافت دارند و بدون آنکه رضایت بیمار را در مورد شرکت در چنین آزمایشی تحصیل نمایند، اقدام به انجام کار می‌کنند. در ایالات متحده و سایر کشورهای پیشرفته برای آزمایشات کلینیکی میبایست فرم رضایت نامه که شامل جزئیات بررسی نیز می‌باشد بوسیله بیمار تکمیل و سپس امضاء گردد. بنابراین بسیاری از داروهایی که دارای فروش خوبی در ژاپن هستند نمی‌توانند در کشورهای دیگر فروخته شوند، زیرا آزمایشات رضایتبخش مرحله سوم در مورد آنها انجام نشده است.

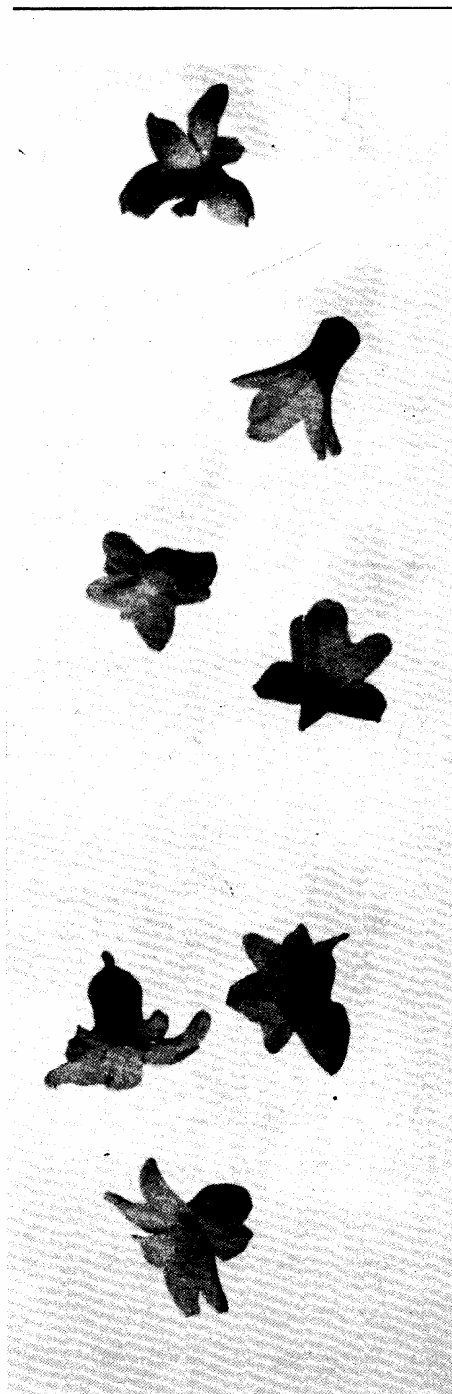
در مقابل شرایط کشورهای مثل انگلستان که پزشکان حق فروش دارو را ندارند تقریباً کلیه پزشکان عمومی ژاپن (در مطب و بیمارستان) داروخانه‌هایی جهت ارائه دارو به

TABLE 1 Sales of pharmaceuticals for human consumption. 1987

Country	Sales ₀ (\$ × 10 ⁷)	Expenditure per capita (\$)
United States	28 965	109
Japan	22 698	166
West Germany	7 606	136
France	6 754	128
Italy	5 362	109
Britain	2 596	51
Spain	2 053	51
Netherlands	0 364	57
Belgium	0 870	114

Source: DIALOG PTS PROMT

بیماران غیر بستری در اختیار دارند. هر دو سال یکبار وزارت بهداشت و رفاه قیمت‌های رسمی داروها را تعیین می‌کند و این قیمت‌ها باید هزینه بیماران و سیستم بیمه بهداشت عمومی را مشخص



سازند. اما شرکت‌های داروسازی بر مبنای استراتژی استاندارد بازاریابی تخفیف‌هایی را برای فروش دارو به بیمارستان‌ها قائل می‌شوند. تخفیف مجاز ده درصد است اما تخفیف‌های جاری معمولاً بین ۲۰ تا ۳۰ درصد و یا بیشتر است، خصوصاً وقتی چند شرکت برای کسب سهم بیشتری در بازار با یکدیگر به رقابت می‌پردازند. بنابراین یک عامل محرک بسیار قوی (مالی) برای پزشکان وجود دارد که باعث می‌شود آنها هر چه بیشتر داروهایی را که ضروری نمی‌بینند، نسخه نمایند و از این طریق سود سرشاری بدست آورند. مطلب جدید اعجاب‌انگیز در ژاپن این است که وقتی ژاپنی‌ها برای یک سرماخوردگی ساده به پزشک مراجعه می‌نمایند، ضمن تزریق آمپول ویتامین B مقادیر قابل توجهی دارو دریافت می‌دارند. نکته عجیب دیگر اینکه داروها در ژاپن برچسب ندارند و بیماران نمی‌دانند چه چیزی را مصرف می‌نمایند. گذشته از هزینه مصرف زیاد دارو در سیستم بهداشت عمومی و هزینه بیماران،

• مشکلات مربوط به مصرف دارو در ژاپن ریشه در فقر کیفیت علمی پزشکان ژاپنی دارد و این موضوع بدلیل عدم توانایی در مطالعه انتشارات خارجی است.

نسخه‌نویسی بیش از حد و مصرف زیاد دارو نتایج مصیبت‌باری به همراه داشته است. یک مثال کلاسیک در این مورد مربوط به تولیدات خونی است. در ابتدای دهه ۱۹۸۰ شرکت‌های

داروسازی ژاپنی شروع به واردات مقادیر زیادی از فرآورده‌های خونی ارزان قیمت از ایالات متحده آمریکا نمودند و آنها را پائین‌تر از قیمت‌های رسمی به بیمارستان‌ها و پزشکان می‌باشند.

مثال‌های دیگر داروهای ضد سرطان (PS-K (Krestin) ، Tegafur و OK-432 (Picibanil)

TABLE 2 Top-selling anti-cancer drugs in Japan and the United States, 1987

Japan			United States		
Drug	Sales (¥ × 10 ⁸)*	Percentage of market share	Drug	Sales (\$ × 10 ⁶)	Percentage of market share
1. PS-K [§]	515	25.2	Doxorubicin	86	16.3
2. OK-432 [§]	275	13.4	Cisplatin	79	15.0
3. Tegafur uracil [§]	255	12.5	Tamoxifen citrate	68	12.9
4. 5-Fluorouracil	150	7.3	Etoposide	52	9.8
5. Tegafur [§]	145	7.1	Cyclophosphamide	31	5.9
6. Tamoxifen citrate	90	4.4	Methotrexate	29	5.5
7. Interferon ^β	58	2.8	Megestrol acetate	27	5.1
8. Lentinan [§]	45	2.2	Mitomycin C	25	4.7
9. Carmofur [§]	38	1.9	Bleomycin	20	3.8
10. Estramustine phosphate sodium	36	1.8	Vincristine sulphate	18	3.4

Source: Estimate of Pharmaceutical Industries.
 *¥144 = \$1. [§]Kinds of biological response modifiers.
¹Listed as an investigational drug in *AMA Drug Evaluation*, 6th edn (Saunders, Philadelphia, 1986).
²There is no entry for these drugs in standard manuals, meaning they are not recognized drugs in the developed nations.

فروختند. در سال ۱۹۸۵ مصرف سرانه تولیدات خونی افزایش یافت و سه برابر مصرف آنها در انگلستان و فرانسه گردید. همراه موج واردات، بیماری ایدز نیز وارد ژاپن گشت. این بیماری به همراه فاکتورهای انعقادی خون که می‌باشد که همگی فقط در ژاپن وجود دارند. تحقیقات بر روی Tegafur در نقاط دیگر جهان کنار گذاشته شده است، اما در ژاپن Tegafur همراه با Tegafur uracil سالانه حدود ۲۸۰ میلیون دلار فروش دارد

TABLE 3 Documented adverse reactions to drugs sold only in Japan

Date disclosed	Drug	Date of approval	Side effects	Victims (deaths)
Sep. 1987	Peplomycin	Mar 81	Interstitial pneumonia	? (8)
Jul. 1988	Carmofur	Sep 81	Leukoencephalopathy	44(?)
Dec. 1988	Aspirin acetylsalicylate	Jun 82	Shock	26(5)
Feb. 1989	Calcium hopatenate	Nov 83	Severe encephalopathy	47(11)
Jun. 1989	Medroxyprogesterone acetate, high dose*	May 87	Myocardial, brain infarction	33(11)
Aug. 1989	OK-432	Oct. 75	Delayed type shock	13(3)

*This drug is sold in low doses in the United States and Europe

برای معالجه بیماران مبتلا به هموفیلی بکار می‌رفت به ژاپن منتقل شد. در حال حاضر ژاپن حدود یک هزار حامل بیماری ایدز دارد که بیش از ۹۰ درصد آنها مبتلایان به بیماری هموفیلی (جدول شماره ۲). PS-K و OK-432 بطور وسیعی نسخه می‌شوند، PS-K برای سرطان جهاز هاضمه (معدة، مری، کولون، رکتوم) و همچنین ریه و سینه تجویز می‌گردد. OK-432

نیز برای سرطان دستگاه گوارش (معهده، کبد، دستگاه صفراوی، کولون، رکتوم) و همچنین سر، گردن، تیروئید و ریه تجویز می‌شود. سقف فروش این داروها و همچنین سایر

البته سرطان معده در این مورد استثنا است و نرخ بالای زنده ماندن در این بیماران احتمالاً مربوط به تشخیص زود هنگام آنها است.

• برای اعمال تغییرات بنیادین در سیستم دارویی ژاپن، بایستی سیستم تصویب داروئی ژاپن در جهت منافع عمومی بجای منافع شرکت‌های داروسازی تغییر جهت دهد.

داروهای ضدسرطان در ژاپن حدود هزار میلیون دلار در سال است. اما آیا وجود این هزینه هنگفت باعث افزایش بیماران نجات یافته می‌شود یا نه؟ احتمالاً ساده‌ترین پاسخ در این زمینه منفی است.

PS-K از نظر کارآیی مشکوک است. مطالعات انجام شده در جریان آزمایشات کلینیکی افزایش زنده ماندن را در میان بیماران سرطانی نشان داده است، اما اکثر این تحقیقات در نشریات وابسته به شرکت‌های سازنده دارو به چاپ رسیده‌اند. تنها يك مورد از این گزارشات در يك نشریه بین‌المللی تحت عنوان بررسی کارهای ژاپنی به چاپ رسیده است. اگر چه مطالعات مقایسه‌ای که در مورد آزمایشات کلینیکی انجام گرفته بطور جدی ناقص بوده‌اند. برای مرحله سوم مطالعات بطور مثال، عدم رعایت استانداردها منبعی بالقوه برای اعمال نظر يك طرفه است. در آزمایشات میزان عدم رعایت استانداردها برای نقطه پایانی اصلی، ۱۸ تا ۳۶

از اواسط دهه ۱۹۶۰ میزان زنده ماندن در مقابل انواع سرطانها بطور پیوسته افزایش یافته است. اما در مقایسه با میزان زنده ماندن در

TABLE 4 Comparison of five-year relative survival rates*

Sex and site of cancer	Osaka 1978-80	United States 1973-79		Britain 1971-73	Finland 1972-75
		White	Black		
Male					
Stomach	36.4	12	13	7.4	9.5
Colon	39.2	47	41	29.6	32.3
Lung	9.8	10	8	7.8	7.4
Female					
Stomach	28.4	14	16	7.3	8.3
Colon	31.0	49	47	29.4	31.2
Lung	9.6	14	11	7.0	9.8
Breast	69.1	72	60	56.8	57.6

Source: ref. 3. *Figures are percentages.

کشورهایی که این داروها در آنجا مصرف نمی‌شده است، مشخص می‌گردد که در میزان زنده ماندن بیماران سرطانی در ژاپن افزایشی دیده نمی‌شود (جدول شماره ۴).

درصد است که این میزان بزرگتر از میزان تفاوت‌ها در نتایج آزمایش بوده است. علاوه بر این هیچ گونه ارزیابی نسبت به پذیرش بیمار در مقابل رعایت ضوابط لازم صورت نگرفت و

که چرا PS-K-علیرغم مشکوک بودن اثرش در این سطح وسیع مصرف می‌شود؟ یک دلیل اینستکه این دارو عوارض جانبی ندارد. در ژاپن پزشکان بدلیل احتمال ایجاد شوک و مرگ ناشی

هیچ توصیفی برای تضمین آنکه داده‌ها یا اطلاعات گزارش شده، معتبر باشد در دست نبود و هیچ تحلیلی از تفاوت‌های معنی‌دار در میان یافته‌های موسسه‌ای نسبت به موسسه دیگر وجود

شرکت‌های داروسازی بر مبنای استراتژی استاندارد بازاریابی، تخفیف‌هایی را برای فروش دارو به بیمارستان‌ها قائل می‌شوند که بدین ترتیب یک عامل محرک بسیار قوی (مالی) برای پزشکان وجود دارد که باعث می‌شود آنها هرچه بیشتر داروهایی را که ضروری نمی‌بینند نسخه نمایند و از این طریق سود سرشاری بدست آورند.

از آن، نوع مرض را به بیماران سرطانی نمی‌گویند. PS-K بدلیل اینکه بصورت خوراکی استعمال می‌شود و همچنین فقدان تمام آثار جانبی متناسب به داروهای ضدسرطان (مانند ریزش مو) در غرب نیز مصرف می‌گردد. دلیل دیگر این است که اغلب پزشکان ژاپنی با اصول انکولوژی پزشکی آشنا نیستند. در نهایت به محض اینکه یک دارو از آزمایشات کلینیکی گذشت، وزارت بهداشت و رفاه آن را برای طیف وسیعی از بیماریهای مرتبط بدون ارزیابی آثار درمانی و کارآیی بالینی تصویب می‌نماید. بطور مثال وزارت بهداشت و رفاه استعمال انترفرون آلفا را برای سرطان کلیه و multiple melanoma، انترفرون بتا را برای گلی‌یوما (glioma) و ملانوما (melanoma) تصویب کرده است. گرچه انترفرون می‌تواند پاسخ‌هایی به تومورهای این نوع از سرطان بدهد اما در حال حاضر هیچ دلیلی بر افزایش میزان زنده ماندن در میان بیماران وجود ندارد. در ایالات متحده FDA

نداشته و نتایج نیز تا کنون تکرار نشده است. بر مبنای گزارشات روزنامه‌های ژاپنی، وزارت بهداشت و رفاه، تحقیق دو باره‌ای را در مورد کارآیی OK-432 و PS-K انجام داده و تصمیمی مبنی بر محدود کردن مصرف آنها به همراه سایر عوامل شیمی درمانی گرفته است. اما از آنجا که معمولاً داروها همراه با عوامل دیگر



بکار می‌روند، بعید است که این تصمیم اثر چندانی بر نسخه‌نویسی و فروش داروهای مذکور داشته باشد. اکنون سئوالی که مطرح می‌شود این است

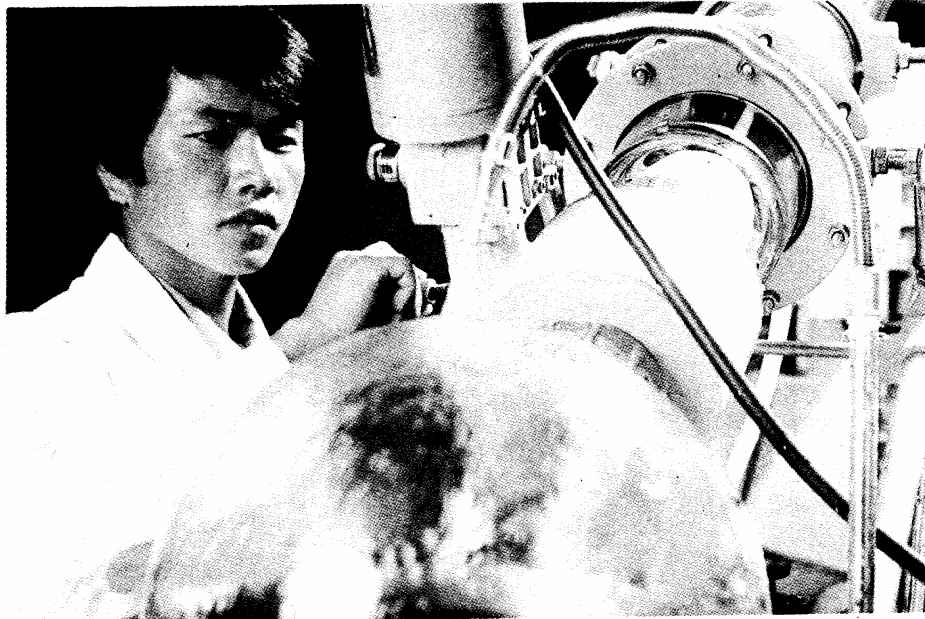
داروهای شرکت برای شرکت، ذاتی سیستم شده است.

چه می‌توان کرد؟ بعنوان اولین قدم پیشنهادهای ذیل ارائه می‌شود:

□ فقط داروهای منتشره در نشریات عمده بین‌المللی باید مورد قبول واقع شود و باید کار

فقط انتر فرون را برای لوسمی از نوع hairy cell - و ملانوما تصویب کرده است.

برای درك علت وجود داروهای مشکوك در بازار ژاپن ضروری است روابط نزدیک و ناسالم پزشکان، شرکت‌های داروسازی و وزارت بهداشت و رفاه شناخته شود. مطالبی که به



بیش از يك گروه محققين برای ارزیابی در دسترس قرار گیرد. ادعاهای مربوط به آثار دارویی که در نشریات ژاپن (بجز نشریات مجامع علمی) منتشر می‌گردد، باید کاهش یابد و نتایج به طبع نرسد.

□ مدارك منتشره باید بوسیله ارجاع آن به جدول اطلاعات فردی بیماران کنترل شود و سوابق سمیت دارو و آثار زیان‌آور آن مورد آزمایش قرار گیرد.

وزارت بهداشت و رفاه ارائه می‌گردد به صورت نتایج غیر منتشره و یا گزارشات چاپ شده در نشریات وابسته به شرکت‌ها است. کسانی که متصدی آزمایشات کلینیکی هستند در بنیادهایی کار می‌کنند که بوسیله کمپانی‌های دارویی پشتیبانی می‌شوند تا آنها این آزمایشات را سازماندهی کنند. علاوه بر این بعضی از مسئولین آزمایشات کلینیکی وابسته به کمیته تصویب داروها هستند. بنابراین مکانیسم تولید

□ مسئولین وزارت بهداشت و رفاه باید توان قضاوت در مورد علمی بودن یا نبودن اسناد را داشته باشند. ملاک تشخیص مربوط باید کنترل شود و بطور جدی نتایج بر مبنای سوابق مربوط به بیمار تفسیر گردد.

□ در ابتدای تصمیم گیری مسئولین وزارت بهداشت و رفاه باید به دقت فاکتورهای ریسک در مقابل سود، هزینه در مقابل سود و هزینه در مقابل کارآیی را تحلیل نمایند و به سئوالاتی مانند دارو چه سودهایی خواهد داشت را پاسخ دهند. نیازی به گفتن ندارد که اعضا کمیته تصویب و مسئولین وزارت بهداشت و رفاه باید واجد شرایط علمی لازم باشند (در حال حاضر بسیاری از آنها چنین شرایطی را ندارند). همچنین وزارت بهداشت و رفاه باید ضوابط کاربرد کلینیکی را در آزمایشات کلینیکی اعمال نماید، پزشکان را به منظور کسب هماهنگی مناسب آگاهانه جهت بدهد، آنها را به منظور دنبال نمودن مطالعات مرحله سوم که بخوبی طراحی و کنترل شده‌اند و نیز ارزیابی واکنش‌های زیانبار دارویی تشویق نماید.

□ به منظور کاهش مصرف بیش از حد دارو در ژاپن، وضعیت داروخانه‌های بیمارستانی و داروخانه‌های شخصی باید منسوخ شود و فروش مستقل دارو جایگزین آن گردد. وزارت بهداشت و رفاه حرکتی را در این جهت آغاز کرده است (حرکتی که Bungyo نامیده می‌شود و به معنی جدا کردن است) اما پیشرفت این حرکت بسیار کم بوده است.

اکثر مسائلی که توصیف شد، ریشه در فقر

کیفیت علمی پزشکان ژاپنی دارد و این موضوع بدلیل عدم توانایی در مطالعه مکتوبات خارجی است. اما مسئله ریشه دارتر از آن است که منحصر به مشکل زبان باشد. در ژاپن برای افکار فردی و فلسفه نگاهداری علوم و سرچشمه نظریات جدید در نقاط دیگر ارزش کمی قائل هستند. فقدان هماهنگی اطلاعات و کارهای پزشکی یکی از مظاهر عدم موفقیت است. به نظر می‌رسد هیچ چیز نسبت به سال ۱۹۰۲ تغییر زیادی نکرده است، زمانی که دکتر Rintro Mori (ougia Mori) خاطر نشان ساخت که ژاپنی‌ها قادر به نگاهداری علوم نبوده‌اند اما مجذوب خوردن میوه‌هایش بوده‌اند.

این نگرش تاحدی توضیح می‌دهد که چرا تحقیقات ژاپنی اساساً با روش شرقی و غیراصولی انجام می‌گرفته و چرا بعضی از رشته‌های علمی بوسیله سایر ملل پیشرفته ایجاد شده است. برای مثال داروشناسی بالینی و تومورشناسی در اینجا بوجود نیامده است. برای اعمال تغییرات بنیادین بایستی سیستم تصویب دارویی ژاپن در جهت منافع عمومی بجای منافع شرکت‌های داروسازی تغییر جهت دهد.

ماسانوری فوکوشیما در بخش طب داخلی و آزمایشگاه شیمی درمانی مرکز سرطان آیچی در ژاپن مشغول بکار است.

مأخذ:

Fukushima, M.: The overdosage of drugs in Japan. Nature 342: 850-851, 1989.